Chemotherapie der Malaria

Walther H. WERNSDORFER

Denisia 6, zugleich Kataloge
des OÖ. Landesmuseums,
Neue Folge Nr. 184 (2002), 213-228

Abstract:

Chemotherapy of Malaria

Peruvian bark, from *Cinchona* trees, was the first effective remedy against malaria. Its four main alkaloids were isolated almost two centuries ago, and the most abundant, quinine, remains an essential drug for the management of severe and complicated malaria. However, for reasons of easier use and better tolerability, synthetic antimalarial drugs have largely replaced quinine in the routine treatment of uncomplicated malaria. The second generation of synthetic drugs, 4-aminoquinolines and antifolates, came into use in the late 1940s. They were the blood schizontocides of choice until the spread of resistance in *Plasmodium falciparum*. In many areas of the world they had to be replaced by the third generation of synthetic drugs, mainly 9-quinolinemethanols and related compounds. Multi-drug resistance of *P. falciparum* poses already a challenge in some parts of South-East Asia that is largely being met by combination therapy including artemisinins. Resistance of *P. vivax* to chloroquine remains so far confined to Melanesia and adjacent subequatorial areas and has, unlike drug-resistant *P. falciparum*, not yet become a major operational problem.

Key words: Malaria, drug resistance, chemotherapy, chemoprophylaxis, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*.

1 Einführung

Die Assoziation zwischen Mensch und Malariaparasiten dürfte schon auf die Frühzeit der Menschheit zurückgehen, sich aber bei dem Übergang vom nomadischen oder semi-nomadischen Jäger- und Sammlerdasein zum Leben in größeren Gemeinschaften intensiviert haben. So früh wie die genannte Assoziation dürften Bestrebungen sein, die Krankheit zu bekämpfen, sei es durch spirituelle Mittel, sei es durch die Anwendung fiebersenkender Pflanzen.

Frühe Beispiele für fiebersenkende Phytotherapie sind mehr als 2000 Jahre alt, z.B. die Kunde von Ch'ang shan (*Dichroa febrifuga*), dessen Wurzel durch ihren Gehalt an Febrifugin zweifellos antifebrile Wirkung entfaltete (BRUCE-CHWATT et al. 1986). Aus etwa der gleichen Zeit stammt die erste Nachricht über die Verwendung von Qing-hao (*Artemisia annua*) als Antipyretikum. Retrospektiv muss es zweifelhaft erscheinen, dass Qing-Hao in der damaligen Anwendungsform signifikante therapeutische Wirkung gegen Malaria entfaltete, obgleich einer der Hauptinhaltsstoffe der Pflanze, Artemisinin, sich später als äußerst aktives Malariamittel herausstellte (WERNSDORFER & WERNSDORFER 1991).

Der eigentliche Beginn der wirksamen Therapie der Malaria datiert von 1630 als in Peru die fiebersenkende Wirkung der Rinde des „Fieberbaums" bekannt wurde. Infolge verschiedener Irrtümer und mit Bezug auf die erste (unverbürgte) europäische Patientin, die Gräfin von Chinchón, erhielt der Baum 1749 von LINNAEUS die Bezeichnung *Cinchona*. In der Folge wurde aus der Rinde des peruanischen Fieberbaums die „Chinarinde", obgleich *Cinchona* eindeutig zur neuweltlichen Flora gehört. Schon kurz nach der Erkennung ihrer antipyretischen Eigenschaften bei „Malariafieber" fand die Rinde den Weg nach Europa. Die Wirksamkeit des Rindenmaterials, mit dem ansehnlichen Alkaloidgehalt von 10 %, stand außer Zweifel und schließlich wurden *Cinchona*-Plantagen in vielen tropischen Regionen der Welt als Quelle des wertvollen Medikaments angelegt (BRUCE-CHWATT 1988). Im Jahre 1820 isolierte PELETIER Chinin aus der Rinde und 1821 lagen auch die anderen drei Hauptalkaloide – Chinidin, Cinchonin und Cinchonidin – in reiner Form vor. Schon bald löste das reine Chinin die Verwendung der *Cinchona*-Rinde ab. Eine groß angelegte, 1866/67 bei nahezu 4000 Patienten mit „Malariafieber" durchgeführte vergleichende Studie (MADRAS CINCHONA COMMISSION 1870) kam zum Ergebnis, dass alle vier *Cinchona*-Hauptalkaloide gegen Malaria wirksam sind, wobei Chinidin und Cinchonin dem Chinin möglicherweise überlegen waren, eine Beobachtung, welche erst in jüngster Zeit bestätigt wurde (KNAUER et al. 2002).

Während des 1. Weltkriegs waren mehrere Nationen von den tropischen Chininquellen abgeschnitten und mussten dafür hohe Verluste durch Malaria in Kauf nehmen. Dies stimulierte aufs Neue die schon früher von EHRLICH begonnene, aber mittlerweile wieder aufgegebene Suche nach synthetischen Malariamitteln. Es dauerte jedoch bis 1928 als das erste synthetische Mittel, Pamaquin (ein 8-Aminochinolin), eingeführt wurde. Da Pamaquin keine nennenswerte blutschizontozide Wirkung hat, blieb es zunächst unbeachtet. Erst im Jahre 1934 kam das erste synthetische Blutschizontozid, Mepacrin (Atebrin), in den Handel. Diese Medikament löste Chinin in der Routinebehandlung der unkomplizierten Malaria ab und Chinin blieb seither und bis heute weitgehend der parenteralen Therapie der schweren und komplizierten Falciparum-Malaria vorbehalten (WHO 2001).

Während des 2. Weltkriegs wurde die Suche nach weiteren Malariamitteln rasch weitergetrieben, und 1945 wurde die 2. Generation von synthetischen Malariamitteln (Chloroquin, Pyrimethamin und Proguanil) eingeführt. Das besser verträgliche und leichter zu handhabende Chloroquin verdrängte bald das Mepacrin aus Therapie

und Prophylaxe, obgleich noch nirgends nennenswerte Parasitenresistenz gegen Mepacrin eingetreten war.

Resistenz von *Plasmodium falciparum* gegenüber Chloroquin wurde erstmals 1959 fast zeitgleich in Südamerika und Südostasien beobachtet und in der Folge breitete sich dieses Phänomen fast weltweit aus. Sulfadoxin/Pyrimethamin, eine synergistische Kombination von Antifolaten, löste Chloroquin in den betroffenen Gegenden ab. Schließlich wurde *P. falciparum* in Südamerika und Hinterindien auch gegenüber Sulfadoxin/Pyrimethamin resistent. Die nächste Alternative war das 1985 eingeführte, ursprünglich vom Walter Reed Army Institute of Research der US-Armee entwickelte 4-Chinolinmethanol, Mefloquin (WERNSDORFER & TRIGG 1988).

Schon kurz nach der Einführung wurden aus Südostasien die ersten Fälle von Mefloquinresistenz gemeldet, jedoch konnten diese durch kombinierte Therapie mit mittlerweile verfügbaren Artemisininen und hochdosiertem Mefloquin erfolgreich behandelt werden (WHO 2001). Seit kurzem stehen auch Kombinationen von Atovaquon und Proguanil bezw. von ß-Artemether und Lumefantrin zur Behandlung der multiresistenten Falciparum-Malaria zur Verfügung, jedoch stellen die Medikamentkosten mehrere der betroffenen Länder vor ernste Finanzprobleme. Chloroquin und Sulfadoxin/Pyrimethamin sind billige Medikamente mit einem Preis von 10 bzw. 20 US-Cent pro Behandlung (Erwachsene), welcher zur breitgestreuten, oft ungerechtfertigten Breitenanwendung verführte und der Entwicklung von Arzneimittelresistenz Vorschub leistete. Die nächste Stufe der Alternativmedikation liegt bereits bei mindestens 2 US-$, und bei der Therapie multiresistenter Falciparum-Malaria verdoppelt sich dieser Preis. Für affluente Länder mit relativ geringer Malariainzidenz und zuverlässiger Diagnostik ist dies kein unüberwindliches Hindernis, jedoch für ärmere Länder, deren jährliches pro-Kopf Gesundheitsbudget den Bruchteil der Kosten einer Malariabehandlung beträgt.

2 Malariaparasiten des Menschen

Abgesehen von epidemiologischen Ausnahmesituationen sind vier Arten von Plasmodien für die Malariainfektionen beim Menschen verantwortlich, nämlich *Plasmodium (Laverania) falciparum*, *Plasmodium (Plasmodium) vivax*, *P. (P.) ovale* und *P. (P.) malariae*. Die maligne oder „tropische" Malaria wird von *P. falciparum* verursacht. *P. vivax* und *P. ovale* sind Erreger der sogenannten benignen Tertiana, während *P. malariae* das Quartanafieber hervorruft. *P. falciparum*, *P. vivax und P. ovale* sind stenoxenische, auf den Menschen (als Vertebratenwirt) beschränkte Parasitenarten. *P. malariae* kommt in der Natur auch beim Schimpansen vor, wo es zunächst als *P. rodhaini* beschrieben wurde (GARNHAM 1988).

Malariaerreger haben einen typischen Entwicklungszyklus, welcher in Abbildung 1 am Beispiel von *P. malariae* dargestellt ist. Nach der Inokulation von Sporozoiten mit dem Speichel infizierter Mücken des Genus *Anopheles* geraten die Sporozoiten in den Blutkreislauf des Menschen und erreichen so die Leber, wo sie in Leberzellen (Hepatozyten) einwandern und dort die prä-erythrozytäre Schizogonie auslösen. Diese dauert 15 Tage und ergibt etwa 2000 Merozoiten pro Schizont. Die freiwerdenden Merozoiten erreichen Erythrozyten, werden von diesen aufgenommen und bilden sich in Ringformen um. Die daraus entstehenden Trophozoiten sind durch Wachstum von Zytoplasmamasse und Chromatin, sowie Pigmentbildung aus dem abgebauten Hämoglobin der Wirtszelle gekennzeichnet. Schließlich teilt sich der Chromatinkern und es kommt zur Bildung von Präschizonten. Bei *Plasmodium malariae* finden im Mittel drei Kernteilungen statt, welche zu durchschnittlich 8 Merozoiten führen. Die reifen Schizonten zeigen die individuellen, aus Chromatin und Zytoplamsa bestehenden Merozoiten oft in typischer Rosettenanordnung im infizierten Erythrozyten, mit einem rand- oder mittelständigen Pigmentklumpen. Nach dem Platzen des reifen Schizonten suchen die Merozoiten wiederum neue Wirtserythrozyten auf. Der Vorgang der erythrozytären Schizogonie von *P. malariae* dauert 72 Stunden. Der größere Teil der Merozoiten ist wiederum weiterer asexueller Schizogonie gewidmet, während ein kleinerer, jedoch wechselnd hoher Anteil von Merozoiten innerhalb von 72 Stunden zu männlichen und weiblichen Gametozyten wird. Diese stellen die Weitergabe der Infektion an die Vektorarthropoden sicher. Werden männliche und weibliche Gametozyten bei der Blutmahlzeit von einer geeigneten Mücke des Genus *Anopheles* aufgenommen, so tritt der weibliche Gametozyt aus dem Wirtserythrozyten und wird zum weiblichen Gameten („Makrogamet"). Der männliche Gametozyt tritt ebenfalls aus dem infizierten Erythrozyten und bildet sich durch Exflagellation in durchschnittlich 8 männliche, langgestreckte und bewegliche Gameten („Mikrogameten") um. Die Befruchtung des Makrogameten durch einen Mikrogameten führt zur Zygote. Nach einer Ruhezeit von mehreren Stunden, bildet sich die Zygote in einen beweglichen Ookineten um, welcher das Darmlumen der Mücke verlässt, durch das Darmepithel tritt und schließlich zwischen Darmepithel und peritropher Membran der Mücke zur Ruhe kommt. Dort finden Kernteilungen und die Ausbildung einer Oozyste statt. Die Oozyste wächst heran und enthält

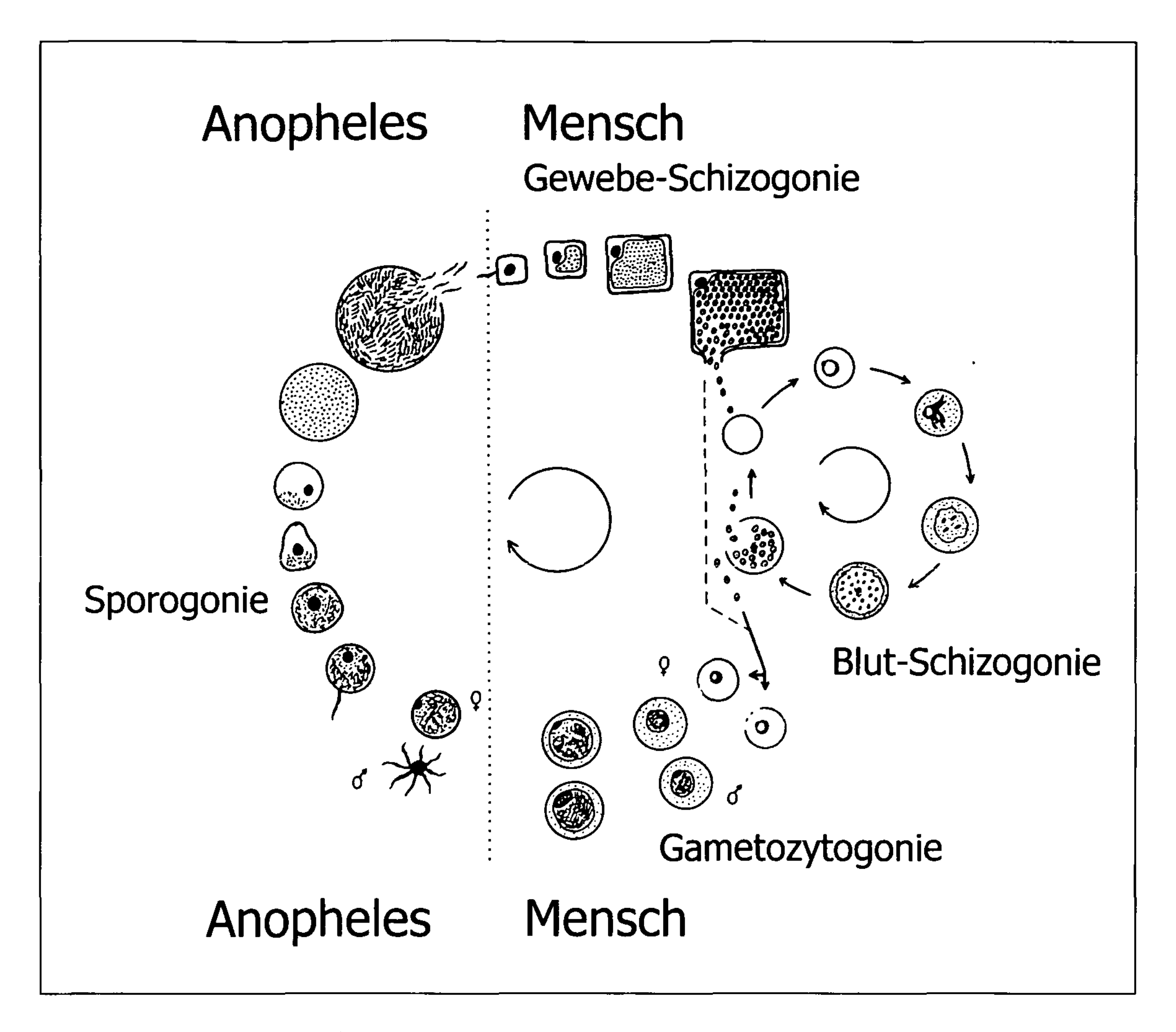


Abb. 1: Entwicklungszyklus von *Plasmodium malariae.*

bis zu 10.000 Chromatinkörper. Schließlich teilt sich auch die Zytoplasmamasse und teilt sich den Chromatinkörpern in typisch fadenförmiger Anordnung zu („Sporozyste“). Die reife Sporozyste entleert ihren aus vorläufig noch aus unreifen Sporozoiten bestehenden Inhalt durch die eröffnete peritrophe Membran in die Hämolymphe der Mücke. Die Sporozoiten werden hierduch in alle Teile der Mücke gebracht, sammeln sich jedoch später infolge von Chemotaxis in der Speicheldrüse der Mücke, wo sie auch das für die Funktionstüchtigkeit wichtige Oberflächenprotein ausbilden. Je nach ambienter Temperatur dauert die Sporogonie, d.h. die Phase von der Gametozytenaufnahme bis zur Präsenz infektionstüchtiger Sporozoiten, 8-55 Tage. Der Zeitpunkt der Reduktionsteilung vom diploiden zum haploiden Status des Parasiten in der Mücke ist noch nicht einwandfrei geklärt.

Bei *Plasmodium falciparum* verläuft der Entwicklungszyklus im Prinzip nach dem Schema von *P. malariae*, jedoch zeigen sich spezifische Besonderheiten vor allem bei prä-erythrozytärer und erythrozytärer Schizogonie, und Gametozytogonie. Die Prä-erythrozytäre Schizogonie von *P. falciparum* nimmt nur 132 Stunden in Anspruch und ergibt 30-40.000 Merozoiten pro Schizont. Die erythrozytäre Schizogonie dauert 48 Stunden und geht im Durchschnitt mit 5 Zellteilungen einher, welche um die 32 Merozoiten ergeben. Die rasche und ergiebige asexuelle Entwicklung der Parasiten und das Phänomen der Sequestration infizierter Erythrozyten im Bereich der kleinsten Blutgefäße erklären auch das rapide Fortschreiten des klinischen Bilds der Falciparum-Malaria. Die Gametozytogonie dauert bei *P. falciparum* 12 Tage. Daher sind Gametozyten nur ausnahmsweise bei der klinischen Erstmanifestation von Falciparum-Malaria zu sehen. Abweichend von den anderen humanpathogenen Malariaparasiten mit einer auf wenige Stunden beschränkten Funktionstüchtigkeit der Gametozyten, bleiben Gametozyten von *P. falciparum* für bis zu 6 Wochen lebens- und funktionsfähig.

Während die Entwicklung von *P. falciparum* und *P. mala-*

riae im menschlichen Organismus nahtlos vom Eindringen der Sporozoiten in die Leberzelle zur prä-erythrozytären Schizogonie und anschließenden erythrozytären Schizogonie verläuft, bildet sich bei *P. vivax* und *P. ovale* ein stammspezifischer Anteil von Sporozoiten unmittelbar nach Eindringen in die Leberzellen in latente einzellige Formen, die sogenannten Hypnozoiten, um. Diese können bei *P. vivax* bis zu 5 Jahre und bei *P. ovale* bis zu 7 Jahre funktionstüchtig bleiben und durch einen Stimulus bisher unbekannter Natur zur Aktivität, d.h. zur Auslösung prä-erythrozytärer Schizogonie erweckt werden. Echte Relapse sind die Folge dieser Aktivierung. Je nach Stamm gibt es verschiedene Relapsmuster, besonders ausgrägt bei *P. vivax*. Hier gibt es in Gebieten mit ganzjähriger Malariaübertragung „tropische" Stämme mit Relapsintervallen von etwa einem Monat. Diesen steht als Extrem *P. vivax hibernans* gegenüber, dessen Verbreitung sich auf den palaearktischen Raum beschränkte, wo die jährliche Übertragungssaison oft nur 4-8 Wochen dauerte. Um diesen Umständen gerecht zu werden, löste *P. vivax hibernans* die Primärerkrankung meist erst 9-11 Monate nach der Infektion aus, d.h. zu einem für die Malariaübertragung günstigen Zeitpunkt. Ferner unterscheiden sich *P. vivax* und *P. ovale* durch die Wahl spezifischer Wirtszellen für die erythrozytäre Schizogonie von den anderen humanpathogenen Plasmodienarten: sie werden nur von Retikulozyten aufgenommen. Daher bleibt der Parasitämiegrad bei *P. vivax* und *P. ovale* in der Regel auf $\leq$ 100000/µl Blut beschränkt und tödliche Infektionen mit diesen Erregern sind ausgesprochen selten. Da der Erythrozytenrezeptor für *P. vivax* offenbar mit der Duffy-Blutgruppe Fy^+ identisch ist, bleiben Duffy-negative Individuen, z.B. die Stammbevölkerung des tropischen Afrika, von der Vivax-Malaria verschont. Die Blutschizogonie von *P. vivax* und *P. ovale* dauert 48 Stunden. Unbehandelte Blutinfektionen mit diesen Plasmodienarten enden zumeist innerhalb von 4 Wochen spontan, allerdings entstehen neuerliche Blutinfektionen, je nach Relapsmuster, aus dem Hypnozoitenreservoir.

3 Chemotherapeutische Angriffspunkte bei Malariaparasiten

Humanpathogene Plasmodien sind eukaryotische Organismen, welche in allen Phasen ihrer Entwicklung wirtsgebunden sind, sei es während der Sporogonie in *Anopheles* spp. oder während prä-erythrozytärer und erythrozytärer Schizogonie und Gametozytogonie im Menschen. Die Plasmodien müssen sich daher in allen Phasen ihrer Entwicklung aus wirtseigenen Quellen ernähren. Ihr Energiestoffwechsel und Anabolismus speist sich sowohl aus direkt vom Wirt erhältlichen Substanzen als auch aus Material, welches der Parasit durch Zerstörung und Umbau zellulärer Wirtsstrukturen mobilisiert. Bei ersterer Gruppe, der Entnahme und Verarbeitung fertig verfügbarer Stoffe bedient sich der Parasit meistens metabolischer Wege, welche jenen der Wirtsorganismen ähneln. Von einigen Ausnahmen abgesehen entziehen sich diese Stoffwechselwege effektiver chemotherapeutischer Intervention, da sie gleichermaßen den Parasiten- und Wirtsmetabolismus beeinträchtigen und daher für den Wirt toxisch sind. Bei der Zerstörung und dem Umbau von zellulärem Wirtsmaterial hingegen benutzt der Parasit häufig parasitenspezifische Stoffwechselwege, deren Störung ohne tiefgreifende Beeinträchtigung des Wirtsstoffwechsels möglich ist. Im folgenden seien die Wirkungsmechanismen einiger Malariamittel als Beispiele erwähnt.

Während der erythrozytären Schizogonie deckt der Parasit den größten Teil seines Aminosäurenbedarfs zur Proteinsynthese aus dem Abbau von Hämoglobin. Hierbei liefert lediglich das Apoferment die vom Parasiten benötigten Aminosäurequellen, während das eisenhaltige Coferment für den Parasiten toxisch ist und durch die zur Pigmentbildung führende chemische Modifikation zu Protoporphyrinen und deren Polymerisation entgiftet werden muss. Die zur Stoffklasse der 4-Chinolinmethanole (z.B. Chinin und Mefloquin) und 4-Aminochinoline (Chloroquin und Amodiaquin) gehörenden Malariamittel stören die ordnungsgemäße Pigmentbildung und daher die Entgiftung des Hämins. Ferner hemmen diese Malariamittel auch die Aktivität der in den Nahrungsvakuolen enthaltenen sauren Proteasen und Peptidasen und daher auch die Aufbereitung von Hämoglobin im Parasiten (WERNSDORFER & TRIGG 1988).

Die auf eine Störung der Thymidilatsynthese ausgerichteten Pharmaka Pyrimethamin und Sulfonamide hemmen die an der Folatsynthese beteiligten Fermente Dihydrofolatreduktase und Tetrapteroatsynthetase. Obgleich der identische Stoffwechselweg auch beim Menschen vorliegt, unterscheiden sich die parasitenspezifischen und humanspezifischen Apofermente erheblich in ihrer Zusammensetzung. Hierdurch entfalten sie unterschiedliche Affinität zu den genannten Pharmaka im Sinne hochaffinen Verhaltens gegenüber den Parasitenenzymen und niederaffinen Eigenschaften für die Humanfermente. Dementsprechend vereinen diese Mittel hohe Wirksamkeit gegen die Parasiten bei geringer Toxizität für den Menschen (WERNSDORFER & TRIGG 1988).

Das aus *Artemisia annua* L. extrahierte Artemisinin und seine halbsynthetischen Derivate, z.B. Artesunat und Ar-

temether, sind Sesquiterpenlaktone, welche eine Peroxidbrücke in einem gesättigten (heterozyklischen) Trioxinring enthalten. Diese Peroxidbrücke entfaltet erhebliche biologische Wirkung durch die Freisetzung von aktivem Sauerstoff. Bei intraerythrozytären Malariaparasiten, gleich ob asexuelle Formen oder Gametozyten, ist die oxidative Wirkung gegen die Parasitenmembranen gerichtet, welche sehr rasch degenerieren und undicht werden. Sämtliche anschließenden Stoffwechselstörungen der Parasiten sind als Folge der physikalisch-chemischen oxidativen Membranschäden, nicht aber als eigenständige Fermenthemmung zu verstehen (CHINA COOPERATIVE RESEARCH GROUP 1983a). Artemisinin und seine Derivate sind auch in der Lage, Schistosomula zu zerstören (XIAO et al. 2000). Die oxidative Wirkung von Artemisinin kann auch rasch proliferierende menschliche Zellen betreffen, z.B. frühe Embryonalstadien und hämatopoetische Zellen (CHINA COOPERATIVE RESEARCH GROUP 1983b).

4 Malariamittel und deren Wirkungsspektrum

Im Menschen können die Malariaparasiten in Form von Sporozoiten, prä-erythrozytären Schizonten, Hypnozoiten, Merozoiten, asexuellen intraerythrozytären Formen und Gametozyten auftreten. Die extrazelluläre Verweildauer von Sporozoiten beschränkt sich auf höchstens 30 Minuten, jene der freien Merozoiten ist noch kürzer. Die Stoffwechselaktivität beider Stadien ist außerordentlich gering. Dies lässt im vornherein keine Wirkung gewöhnlicher Malariamittel erwarten. Hier würden Rezeptorenblocker Möglichkeiten eröffnen, jedoch sind derartige Substanzen noch nicht bekannt. Die stadienspezifische Wirksamkeit der wichtigsten Malariamittel ist in Tabelle 1 wiedergegeben (zugehörige chemische Formeln in Abb. 2). Es zeigt sich, dass keines dieser Pharmaka gegen Sporozoiten wirksam ist. Daher ist eine medikamentöse Kausalprophylaxe sensu stricto bei der Malaria unmöglich.

Tab. 1: Stadienspezifische Wirksamkeit der wichtigsten Malariamittel.

Mittel	Sporozoiten	Prä-erythr. Schizonten	Hypnozoiten	Asexuelle erythrozyt. Formen	Gametozyten*
Chloroquin	–	–	–	+	VOM
Amodiaquin	–	–	–	+	VOM
Sulfadoxin/ Pyrimethamin	–	–	–	+	(VOM)
Proguanil	–	+	–	±	?
Chinin	–	–	–	+	VOM
Chinidin	–	–	–	+	VOM
Mefloquin	–	–	–	+	VOM
Doxyzyklin	–	+	–	+	?
Atovaquon	–	?	–	+	VOM
Atovaquon/ Proguanil	–	+	–	+	VOM
Lumefantrin	–	–	–	+	VOM
Artemisinin	–	–	–	+	+
Primaquin	–	+	+	±	+
Tafenoquin	–	+	+	+	+

* V = *Plasmodium vivax*, O = *P. ovale*, M = *P. malariae*

Artemisinin

Proguanil

Chinin

Doxyzyklin

Mepacrin

Mefloquin

Chloroquin

Atovaquon

Pyrimethamin

Lumefantrin

Primaquin

Tafenoquin

Abb. 2: Strukturformeln wichtiger Malariamittel.

Die Wirkung der meisten Mittel richtet sich gegen die intraerythrozytären, d.h. die für die klinischen Manifestationen verantwortlichen Parasitenformen. Zu diesen Medikamenten gehören Chinin, Chinidin, Chloroquin, Amodiaquin, Sulfadoxin/Pyrimethamin, Mefloquin, Doxyzyklin, Atovaquon/Proguanil, Lumefantrin und Artemisinin. Die meisten dieser Mittel wirken auch gegen Gametozyten von *Plasmodium vivax*, *P. ovale* und *P. malariae*, nicht jedoch gegen Gametozyten von *P. falciparum*, bei welchen lediglich Primaquin, Artemisinin und seine Derivate wirksam sind.

Die gegen präerythrozytäre Schizonten wirksamen Medikamente beschränken sich auf Doxyzyklin, Atovaquon/-Proguanil und Primaquin. Diese lassen, innerhalb ihrer Indikationsbereiche, daher eine quasi kausale Chemoprophylaxe zu. Primaquin ist das einzige bisher zugelassene, gegen Hypnozoiten von *P. vivax* und *P. ovale* wirksame Medikament. Es wird daher, in Verbindung mit einem rasch wirkenden Blutschizontozid, zur Antirelapstherapie bei Infektionen mit diesen Parasitenarten eingesetzt.

Die ansehnliche Zahl verschiedener Blutschizontozide erklärt sich aus dem Fortschreiten der spezifischen Arzneimittelresistenz der Malariaparasiten, insbesondere von *P. falciparum*, welches die Entwicklung immer neuer Medikamente erforderte um geeignete Therapiemöglichkeiten sicherzustellen (WERNSDORFER 1997).

5 Pharmakokinetik

Die chemisch-strukturellen Charakteristika der verschiedenen Malariamitteln drücken sich auch in erheblichen pharmakokinetischen Unterschieden aus. Für die erfolgreiche blutschizontozide Therapie der Malaria mit den meisten Mitteln, außer Artemisinin und seinen Derivaten, müssen die Medikamentkonzentrationen im Blut für eine Mindestdauer (t_{min}) von 3-4 erythrozytären Phasen, d.h. etwa 7 Tage für Infektionen mit *P. falciparum*, *P. vivax* oder *P. ovale*, und etwa 10 Tage für Infektionen mit *P. malariae* durchgehend oberhalb eines als MIC („minimum inhibitory concentration") bezeichneten Spiegels gehalten werden (WERNSDORFER 1994). Die MIC entspricht der EC_{99}, d.h der Medikamentkonzentration, welche eine 99 %ige Hemmung der Parasitenpopulation bewirkt. Um dieser Forderung gerecht zu werden, müssen Medikamente mit geringer Halbwertszeit mit relativ kurzen Dosisintervallen gegeben werden, während bei Medikamenten mit langer Halbwertszeit eine Einzeldosis ausreichen kann. Chinin gilt als Beispiel für Medikamente mit kurzer Halbwertszeit (im Mittel etwa 10 Stunden bei Erwachsenen). Um ausreichend wirksam zu sein, muss Chinin während 7 Tagen in 8-stündigen Abständen gegeben werden. Bei Sulfadoxin/Pyrimethamin reicht eine Einzeldosis, um ausreichende Wirkstoffspiegel sicherzustellen. Bei Chloroquin und Amodiaquin sind die Halbwertszeiten zwar ausreichend, jedoch können die erforderlichen Medikamentmengen aus toxikologischen Gründen nicht als Einzeldosis verabreicht werden.

Eine Sonderstellung nehmen schwer absorbierbare Medikamente wie Atovaquon und Lumefantrin ein. Hier liegen „Absorptionsfenster" vor, d.h. die Absorption erfolgt nur in gewissen Abschnitten des Darmtrakts und mit Hilfe von fetthaltigen Nahrungsstoffen. Nach Passage der Absorptionsfenster findet keine Medikamentaufnahme mehr statt. Da die erste therapeutische Dosis gewöhnlich im akuten, von Anorexie begleiteten Krankheitszustand gegeben wird, ist die Absorption entsprechend gering, erhöht sich bei den Folgedosen jedoch mit zunehmender Besserung des klinischen Zustands, vor allem sobald wieder normal fetthaltige Nahrung zugeführt werden kann (WHO 2001).

Artemisinin und seine Derivate sind außerordentlich rasch wirkende Medikamente mit ausgesprochen kurzer Halbwertszeit (30-120 Minuten). Sie können aus Toxizitätsgründen nicht gemäß dem MIC/t_{min} Postulat dosiert werden. Daher führt die Monotherapie mit Artemisininen selten zu vollständiger Ausheilung. Die Rolle der Artemisinine liegt heute im wesentlichen in der Kombination mit länger wirkenden Mitteln, z.B. Mefloquin oder Lumefantrin, mit welchen sie Synergismus entfalten (CHAWIRA et al. 1986; ALIN et al. 1999). Trotz kurzer Halbwertszeit führt die Artemisininkomponente bei jeder Dosis zu einer raschen und erheblichen Reduktion der Parasitenpopulation. Die verbleibenden Teilpopulationen sind vorgeschädigt und werden durch das Partnermedikament und mit Hilfe der meist noch vorwiegend unspezifischen Immunabwehr beseitigt. Mit derartigen Kombinationen lassen sich auch Absorptionsschwächen rascher beseitigen. In der Kombination von b-Artemether und Lumefantrin führt erstere Komponente zu rascher klinischer Besserung, welche die Rückkehr zu normaler Nahrung beschleunigt und die Absorption von Lumefantrin verbessert (VAN VUGT et al. 1999; WHITE et al. 1999).

6 Resistenz gegen Malariamittel

Spezifische Arzneimittelresistenz wurde erstmals 1910 in Brasilien bei *Plasmodium falciparum* gegen Chinin beobachtet (NOCHT & WERNER 1910), jedoch blieb eine ernste Ausbreitung und Verstärkung dieses Phänomens in der Folgezeit aus, wobei die Einführung synthetischer Blut-

schizontozide seit 1934 eine wichtige Rolle gespielt haben dürfte. Erst seit etwa 2 Jahrzehnten wurde Chinin wieder zunehmend in der Routinebehandlung Chloroquin- und Antifolat-resistenter Falciparum-Malaria eingesetzt, was in einigen Gegenden zu einem Rückgang der Chininempfindlichkeit von *P. falciparum* geführt hat. Dennoch bleibt die führende Rolle von Chinin in der Therapie der schweren und komplizierten Falciparum-Malaria unbestritten, da es hier auf eine rasche Reduktion der Parasitenpopulation ankommt. Diese kann mit Chinin erreicht werden, jedoch erfordert die vollständige Ausheilung den abschließenden Einsatz eines geeigneten Blutschizontozids.

Obgleich Mepacrin (Atebrin), das erste synthetische Blutschizontozid, zwischen 1934 und 1948 die Therapie und Prophylaxe der Malaria beherrschte, ist es nicht zur Ausbildung nennenswerter Resistenz gekommen (BRUCE-CHWATT et al. 1986). Dies mag an der relativ kurzen Halbwertszeit des Medikaments und dem daher relativ geringen Arzneimitteldruck gelegen haben.

Die 4-Aminochinoline (Chloroquin und Amodiaquin) spielten zwischen 1948 und bis 1965 die weltweit führende Rolle in der Therapie und Prophylaxe der Malaria. Der Eintritt von Chloroquinresistenz bei *P. falciparum* im Jahre 1959 in Grenzgebieten von Kambodscha/Thailand und Kolumbien/Venezuela (MABERTI 1960; MOORE & LANIER 1961; HARINASUTA et al. 1962) und die nachfolgende Ausbreitung des Phänomens haben die Wirkung von Chloroquin in weiten Teilen der Welt erheblich eingeschränkt (Abb. 3-5). Heute ist *P. falciparum* nur mehr in Amerika nördlich von Kolumbien (einschließlich Haiti und Dominikanischer Republik) voll sensibel gegenüber Chloroquin. Trotz Resistenz ist das Mittel noch bei Semi-immunen im tropischen Afrika im allgemeinen klinisch noch ausreichend wirksam, nicht jedoch bei Kindern unter 5 Jahren (WHO 2001). Jüngste Erfahrungen haben gezeigt, dass die therapeutische Wirksamkeit von Amodiaquin im tropischen Afrika trotz Resistenz gegenüber dem chemisch verwandten Chloroquin noch weitgehend erhalten geblieben ist (STAEDKE et al. 2001).

Bei *P. vivax* wurde 1989 (WHITBY et al. 1989) erstmals über Chloroquinresistenz aus Neu-Guinea berichtet. In der Folgezeit vermehrten sich einschlägige Berichte aus dem subäquatorialen Raum zwischen Indischem Ozean und Pazifik (Abb. 5). Diese Zone deckt sich mit dem Vorkommen des Chesson-Stamms von *P. vivax*, dessen relative geringe Sensibilität gegenüber Primaquin seit längerem bekannt ist (BRUCE-CHWATT et al. 1986). Hieraus könnten sich Zusammenhänge zwischen der Sensibilität gegenüber 4-Aminochinolinen und 8-Aminochinolinen ergeben. Sporadische Berichte über Chloroquinresistenz von *P. vivax* aus anderen Teilen der Welt bedürfen der Bestätigung durch zielgerichtete Untersuchungen.

Sulfadoxin/Pyrimethamin ist seit mehr als 3 Jahrzehnten als Alternativmedikament in Gebieten mit Chloroquin-resistentem *P. falciparum* im Einsatz. Schon kurz nach seiner Einführung erschienen erste Berichte über spezifische Resistenz (WERNSDORFER & PAYNE 1991). In Thailand zwangen Frequenz und Grad der Resistenz im Jahre 1982, in Brasilien 1985 zum Übergang auf weitere Alternativen (SUEBSAENG et al. 1986). Heute betrifft Resistenz gegenüber Sulfadoxin/Pyrimethamin das gesamte Verbreitungsgebiet von *P. falciparum* in Südamerika, weite Teile Hinterindiens, Neu-Guinea. Muliple Herde befinden sich in Südasien zwischen Iran und Bangladesch, im westpazifischen Raum, sowie im tropischen Afrika (Abb. 3-5).

Echte Multiresistenz, definiert als Resistenz gegenüber Malariamitteln mindestens dreier verschiedener chemischer Gruppen, ist erstmals 1990 im Grenzgebiet von Thailand und Kambodscha bei *P. falciparum* beobachtet worden, nämlich simultane Resistenz gegenüber Chloroquin, Sulfadoxin/Pyrimethamin und Mefloquin (WERNSDORFER et al. 1994). Seither hat sich Mefloquinresistenz in Myanmar, Kambodscha, und grenznahen Gebieten Thailands etabliert (Abb. 3-5). Berichte aus anderen Gegenden Südasiens und aus Südamerika sind nicht einwandfrei dokumentiert und bedürfen weiterer Untersuchung.

Die Hauptursache der Resistenz ist im relativen, durch Arzneimittel verursachten Selektionsdruck zu suchen (WERNSDORFER 1994). Natürliche Populationen von *P. falciparum* bestehen aus Individuen mit genetisch determinierter, verschieden hoher Arzneimittelempfindlichkeit (WONGSRICHANALAI et al. 2002). Wird unterschwelliger Arzneimitteldruck ausgeübt, so kommt es zum selektiven Überleben der wenigst sensiblen Individuen, welchen dadurch die Möglichkeit der selektiven Propagation gegeben wird. Drei Faktoren spielen die Hauptrolle in diesem Geschehen: zunächst die breit gestreute Anwendung subkurativer Dosen von Malariamitteln, wie z.B. in Form von chloroquiniertem Kochsalz oder als Massenmedikation bei Epidemien (PAYNE 1988). Der zweite Faktor ist die unvollständige Behandlung klinisch manifester Malariafälle (SUEBSAENG et al. 1986). Dies kann auf wissentlicher Anwendung unzureichender Dosisschemata beruhen, häufiger jedoch auf mangelnder Compliance der Patienten mit einer komplizierten und mit Nebenwirkungen verbundenen Therapie, z.B. Chinin und Tetrazyklin (49 Medikamentgaben im Laufe von 7 Tagen). Der dritte Faktor bezieht sich auf die Verwendung von Medikamenten mit langer Halbwertszeit in Gebieten mit intensiver Malariaüber-

tragung (WERNSDORFER et al. 1994). Wohl wird in diesen Fällen die Zielinfektion häufig noch beseitigt, die lange Eliminationszeit der Medikamente wird jedoch neu ankommende Infektionen unterschwelligem Selektionsdruck aussetzen und daher rasch Resistenz verursachen. Am ausgeprägtesten ist dies bei Mefloquin, dem Medikament mit der bisher höchsten Halbwertszeit, und bei Sulfadoxin/Pyrimethamin dessen Selektionsdruck bisher unterschätzt wurde.

7 Medikamentöse Therapie

Ziel der medikamentösen Therapie der Malaria bei Nichtimmunen sind rasche klinische Heilung und die vollständige Beseitigung der Infektion. Bei Infektionen mit *Plasmodium falciparum* oder *P. malariae* lässt sich dieses Ziel durch die Therapie mit geeigneten Blutschizontoziden erreichen. Bei Infektionen mit *P. vivax* oder *P. ovale* ist neben der Beseitigung der Blutinfektion auch die Elimination der Hypnozoiten erforderlich, um Relapse zu vermeiden.

Der größte Teil der Malariapatienten in Mitteleuropa hat sich die Infektion anlässlich von Aufenthalten in überseeischen Malariagebieten zugezogen. Bei unklarer Symptomatik – diese ist eher die Regel selbst bei schweren Krankheitsbildern – sollte bei entsprechenden anamnestischen Hinweisen immer eine methodisch einwandfreie parasitologische Blutuntersuchung durchgeführt werden. Angaben über gewissenhaft durchgeführte medikamentöse Prophylaxe sind in diesem Zusammenhang gegenstandslos, da es sich um Prophylaxeversager handeln kann. Diese müssen nicht unbedingt auf eine spezifische Resistenz der Parasiten zurückzuführen sein, vor allem wenn Prophylaktika mit schwer absorbierbaren Wirkstoffen genommen wurden (caveat Vegetarier und Veganer).

In Mitteleuropa ist es üblich, jeden Malariapatienten zunächst stationär zu behandeln. Bei Patienten mit Falciparum-Malaria wird man aus Sicherheitsgründen die gesamte Therapie im Krankenhaus durchführen, während bei Infektionen mit *P. vivax* oder *P. ovale* zumindest der Erfolg der blutschizontoziden Therapie und die Verträglichkeit der Antirelapsmedikation gesichert sein sollten, bevor der Patient aus der stationären Behandlung entlassen wird.

Patienten mit Falciparum-Malaria sollten immer auf Zeichen schwerer oder komplizierter Verlaufsformen untersucht werden (WHO 2000). Bei Vorliegen derartiger Zei-

Tab. 2: Medikamente zur Notfallbehandlung („stand-by").

Medikament	Therapieschema	Bemerkungen
Chloroquin	1. Dosis 10 mg (Base) pro kg Körpergewicht 2. Dosis 8 Stunden später: 5 mg/kg 3. Dosis 24 h nach der ersten: 5 mg/kg 4. Dosis 48 h nach der ersten: 5 mg/kg	Nur in Argentinien und Paraguay sowie Amerika nördlich von Kolumbien sowie in allen Gegenden mit alleinigem Vorkommen von CHL-sensib. *P. vivax*
Atovaquon + Proguanil	Erwachsene (>40 kg) jeweils 4 Tabletten an drei aufeinanderfolgenden Tagen Personen 31-40 kg jeweils 3 Tabletten an drei aufeinanderfolgenden Tagen* Kinder 21-30 kg jeweils 2 Tabletten an drei aufeinanderfolgenden Tagen* Kinder 11-20 kg jeweils 1 Tablette an drei aufeinanderfolgenden Tagen*	Nur dann als „stand-by" zu verwenden, wenn das Mittel nicht zur Prophylaxe eingesetzt wurde. Nicht bei Schwangeren und Personen mit erheblichen Nierenfunktionsstörungen
Artemether + Lumefantrin	Personen ≥ 35 kg: 6 Dosen zu jeweils 4 Tabletten zu Stunde 0, 8, 24, 36, 48 und 60 Kinder 25-34 kg: 6 Dosen zu jeweils 3 Tabletten zu Stunde 0, 8, 24, 36, 48 und 60* Kinder 15-24 kg: 6 Dosen zu jeweils 2 Tabletten zu Stunde 0, 8, 24, 36, 48, 60* Kinder 10-14 kg: 6 Dosen zu jeweils 1 Tablette zu Stunde 0, 8, 24, 36, 48, 60*	Nicht bei Schwangeren

* WHO (2001) Dosierungsempfehlungen

chen ist parenterale Medikation erforderlich bis der Gefahrenzustand beseitigt ist und der Patient auf die abschließende orale Therapie umgestellt werden kann.

Die spezifische Therapie der unkomplizierten Malaria erfolgt immer mittels oraler Medikation. Die Wahl der Medikamente wird sich nach der Malariaform und bei Falciparum-Malaria nach der Herkunft der Infektion und eventuell vorangegangener medikamentöser Prophylaxe richten. Therapeutische Detailinformation überschreitet den Rahmen dieses Kapitels, jedoch sei nachstehend auf die Möglichkeiten der sogenannten „stand-by" Therapie hingewiesen.

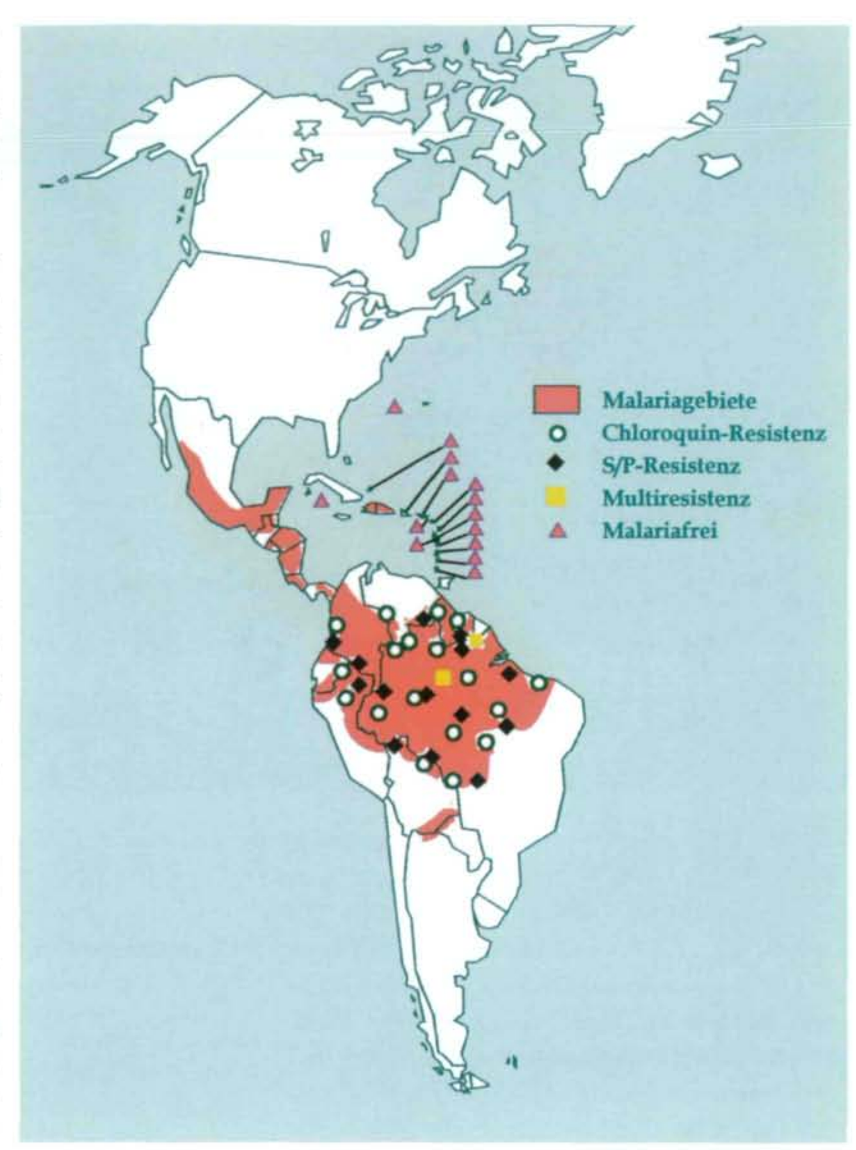


Abb. 3: Malariaverbreitung in Amerika und Sensibilitätsstatus von *Plasmodium falciparum* (modifiziert nach WHO 2001).

Als „stand-by" Medikation bezeichnet man die Selbstbehandlung mutmaßlicher Malaria während des Aufenthalts in Gebieten ohne Zugang zu qualifizierter medizinischer Versorgung. Dem Reisenden wird ein Medikament zur Mitnahme verordnet, welches im Zielland gegen Malaria wirksam und gut verträglich sein sollte. In einigen Zielgebieten, z.B. in Mittelamerika, Nordargentinien, Paraguay, Türkei wird man auf die medikamentöse Prophylaxe verzichten können und sich lediglich auf Expositionsprophylaxe und die „stand-by" Therapie verlassen. In anderen Gebieten, z.B. auf Dschungeltreks in Amazonien, wird man Prophylaxe durchführen und darüber hinaus ein „stand-by" Medikament mitführen. Hierbei ist es wichtig, dass Prophylaktikum und „stand-by" Medikament verschiedenen chemischen Gruppen angehören. Geeignete „stand-by" Medikamente sind in Tabelle 2 aufgeführt. Hierzu gehören Chloroquin (Resochin"), Atovaquon/Proguanil (Malarone") und Artemether/Lumefantrine (Riamet"). Die Dosisschemata entsprechen den Angaben der WHO (2001), können also von länderspezifischen Empfehlungen abweichen.

Um die „stand-by" Therapie gezielt einsetzen zu können, sollte der Reisende über die Hauptsymptome der Malaria informiert sein (Fieber, Schüttelfrost, Schweißausbrüche während der Fieberanfälle, Kopfschmerzen, Gelenk- und Rückenschmerzen, Schwächegefühl und Anorexie). Auch nach erfolgreicher Anwendung einer „stand-by" Therapie sollte der Patient immer eine nachträgliche diagnostische Klärung anstreben sobald er wieder Zugang zu qualifizierter medizinischer Versorgung hat.

8 Medikamentöse Prophylaxe

Die medikamentöse Prophylaxe der Malaria geht auf das Jahr 1900 zurück, als Koch in Neu-Guinea erstmals Chinin zur Vorbeugung gegen Malaria einsetzte (BRUCE-

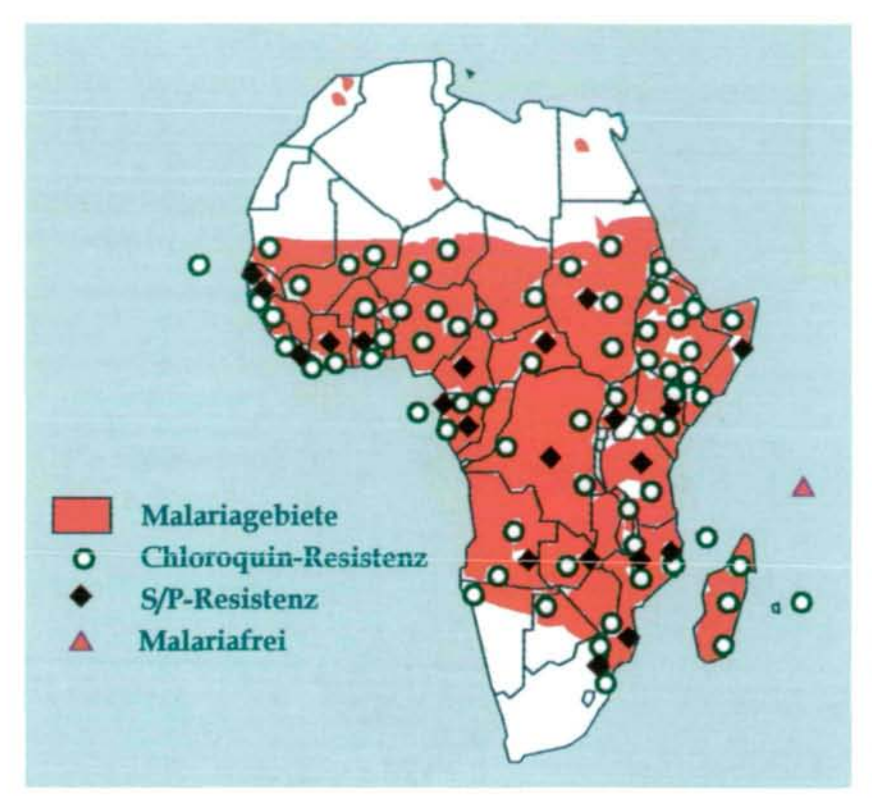


Abb. 4: Malariaverbreitung in Amerika und Sensibilitätsstatus von *Plasmodium falciparum* (modifiziert nach WHO 2001).

CHWATT 1988). Freilich war die kontinuierliche Einnahme von Chinin mit unangenehmen Nebenwirkungen (Cinchonismus) begleitet, jedoch verhinderte die Prophylaxe Erkrankungs- und Todesfälle durch tropische Malaria. Die Einführung von Mepacrin (Atebrin) im Jahre 1934 löste Chinin als Malariaprophylaktikum ab, aber auch dieses Medikament hatte spezifische Nebenwirkungen, deren augenfälligste eine zunehmende Gelbfärbung von Skleren und Haut war. Erst mit Chloroquin wurde kurz nach dem 2. Weltkrieg ein gut verträgliches und damals noch sehr zuverlässiges Prophylaktikum mit einfacher Dosiervorschrift verfügbar. Allen dieser Prophylaktika, Chinin, Mepacrin und Chloroquin ist gemeinsam, dass sie die Malariainfektion erst dann unterdrücken, nachdem sie das Blut erreicht hat. Bei längerer Anwendung, d.h. 4 Wochen über das letztmögliche Infektionsereignis hinaus führt die Unterdrückung der Parasitämie schließlich zur Beseitigung der Infektion. Man spricht daher bei dieser Form der medikamentösen Prophylaxe von „suppressive cure" oder Ausheilung durch langfristige Unterdrückung der Parasitämie (BRUCE-CHWATT et al. 1986). Auch Mefloquin wirkt auf diese Weise. Während das Verfahren gewöhnlich zur restlosen Elimination sensibler *P. falciparum* und *P. malariae* Populationen führt, ist keines der genannten Mittel in der Lage, Hypnozoiten von *P. vivax* oder *P. ovale* zu beseitigen. Nach zunächst erfolgreicher Prophylaxe ist es daher nicht ungewöhnlich, dass bei derartigen Infektionen längere Zeit nach Abschluss der Prophylaxe Relapse auftreten, welche fälschlicherweise als Primärinfektionen oder Prophylaxeversager gedeutet werden können.

Mittel wie Doxyzyklin und Atovaquon/Proguanil (sowie das zunehmend für den Schutz militärischer Verbände eingesetzte Primaquin) greifen bei der prä-erythrozytären Schizogonie an und verhindern den Blutbefall. Eine Wirkung gegen Hypnozoiten von *P. vivax* oder *P. ovale* ist allerdings nur bei Primaquin zu erwarten. Postprophylaktische Späterkrankungen mit diesen Malariaformen sind also auch nach der Verwendung von Doxyzyklin und Atovaquon/Proguanil nicht auszuschließen.

Spezifische Arzneimittelresistenz von *P. falciparum* in verschiedenen Teilen der Welt (Abb. 3-5) zwingt zu differenzierten Prophylaxeempfehlungen. Die verfügbaren Medikamente beschränken sich auf Chloroquin (Resochin®), Mefloquin (Lariam®), Atovaquon/Proguanil (Malarone®) und Doxyzyklin. Über die Dosisempfehlungen zur Prophylaxe gibt Tabelle 3 Aufschluss. Einige der wichtigsten für die Prophylaxe oder „stand-by" Therapie der Malaria geeigneten Mittel haben Kontraindikationen, welche eine Verwendung in bestimmten Personenkreisen ausschließen. Dazu ist zu betonen, dass unnötige Reisen in Malaria-endemische Risikogebiete für die gleichen Personenkreise prinzipiell kontraindiziert sind. Dies gilt insbesondere für Kleinkinder.

In Amerika nördlich von Kolumbien, Paraguay und Nordargentinien wird man im allgemeinen mit Expositionsprophylaxe auskommen und lediglich Chloroquin als „stand-by" Medikament mitführen. In den wenigen Gebieten mit signifikanter Inzidenz (Insel Haiti) ist Chloroquin zur medikamentösen Prophylaxe empfohlen. Im Verbreitungsgebiet von *P. falciparum* in Südamerika (Abb. 3) sind Mefloquin oder Atovaquon/Proguanil die Mittel der Wahl für

Tab. 3: Medikamente für die Chemoprophylaxe.

Medikament	Dosierung	Bemerkungen
Chloroquin	Beginn 1 Woche vor Erreichen der Endemiezone mit 5 mg (Base) pro kg Körpergewicht an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, anschließend 5 mg/kg einmal wöchentlich bis 4 Wochen nach Verlassen des Malariagebiets	Nur für Gebiete mit sensiblen Parasiten.
Mefloquin	Beginn 1 Woche vor Erreichen der Endemiezone. Erwachsenendosis 250 mg (Base), bei Kindern 5 mg/kg an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, anschließend einmal wöchentlich bis 4 Wochen nach Verlassen des Malariagebiets. Bei Frauen wird die Dosis nach der 6. Gabe auf die Hälfte reduziert.	Nicht für Schwangere. Caveat Personen mit ZNS-Störungen oder einschlägiger Anamnese. Nicht für Personen deren Tätigkeit volle sterische Koordination erfordert.
Atovaquon + Proguanil	Beginn 2 Tage vor Erreichen der Endemiezone Personen ≥ 40 kg: 1 Normaltablette pro Tag. Personen 31-40 kg: 3 Kindertabletten pro Tag.* Kinder 21-30 kg: 2 Kindertabletten pro Tag.* Kinder 11-20 kg: 1 Kindertablette pro Tag.* Die Prophylaxe wird bis 8 Tage nach Verlassen des Malariagebiets fortgeführt.	Nicht für Kinder < 11 kg und Schwangere. Nicht für Patienten mit Nierenfunktionsstörungen
Doxyzyklin	Beginn 2 Tage vor Erreichen der Endemiezone. Erwachsene am ersten Tag 200 mg, anschließend täglich 100 mg bis 14 Tage nach Verlassen des Endemiegebiets. Kinder (Mindestgewicht 30 kg) erhalten täglich 100 mg bis 14 Tage nach Verlassen des Endemiegebiets.	Nicht für Kinder unter 30 kg oder 10 Lebensjahren. Nicht für Schwangere. Nicht für Badeurlauber oder bei anderweitiger starker Sonnenexposition.

* WHO (2001) Dosierungsempfehlungen

die Prophylaxe, mit Artemether/Lumefantrin als „stand-by" Medikament.

Sämtliche Reisende in die afrikanischen Endemiegebiete südlich der Sahara, einschließlich Madagaskar und Komoren, sollten wirksame Malariaprophylaxe durchführen (Abb. 4). Hierzu eignen sich Mefloquin oder Atovaquon/Proguanil. Als „stand-by" Medikament kann entweder Atovaquone/Proguanil (bei Prophylaxe mit Mefloquin) oder Artemether/Lumefantrin verwendet werden. In Mauritius erübrigt sich gewöhnlich die Prophylaxe, Atovaquon/Proguanil oder Artemether/Lumefantrin als „stand-by" reichen aus.

Im südlichen Westasien – westlich von Iran und Afghanistan, mit Ausnahme von Yemen und den angrenzenden Provinzen Saudi-Arabiens – ist medikamentöse Prophylaxe nur ausnahmsweise angezeigt (Abb. 5). Gegebenenfalls reicht Chloroquin aus, da die meisten Gebiete lediglich von *P. vivax* betroffen sind. In den Malariagebieten des Yemen und der angrenzenden Provinzen Saudi-Arabiens eignen sich Mefloquin oder Atovaquon/Proguanil zur Prophylaxe, und Artemether/Lumefantrin als „stand-by" Medikamente.

Bei Reisen in Malariagebiete des übrigen kontinentalen Südasien wird medikamentöse Malariaprophylaxe empfohlen. Westlich von Myanmar sind Mefloquin oder Atovaquon/Proguanil die Mittel der Wahl, mit Artemether/Lumefantrin oder Atovaquon/Proguanil als „stand-by". In Hinterindien und der chinesischen Provinz Yunnan sollte die Prophylaxe mit Atovaquon/Proguanil oder Doxyzyklin durchgeführt werden, Artemether/Lumefantrin ist ein geeignetes „stand-by" Medikament. Im restlichen China, in Thailand und dem kontinentalen Teil Malaysiens ist die Wahrscheinlichkeit einer Malariainfektion so gering, dass auf Malariaprophylaxe bei normaler Exposition verzichtet werden kann. Selbst die Mitnahme eines „stand-by" Medikaments erübrigt sich, da kompetente medizinische Dienste jederzeit zur Verfügung stehen.
In Malariagebieten der südasiatisch-westpazifischen Inseln (Abb. 5) empfiehlt sich medikamentöse Prophylaxe

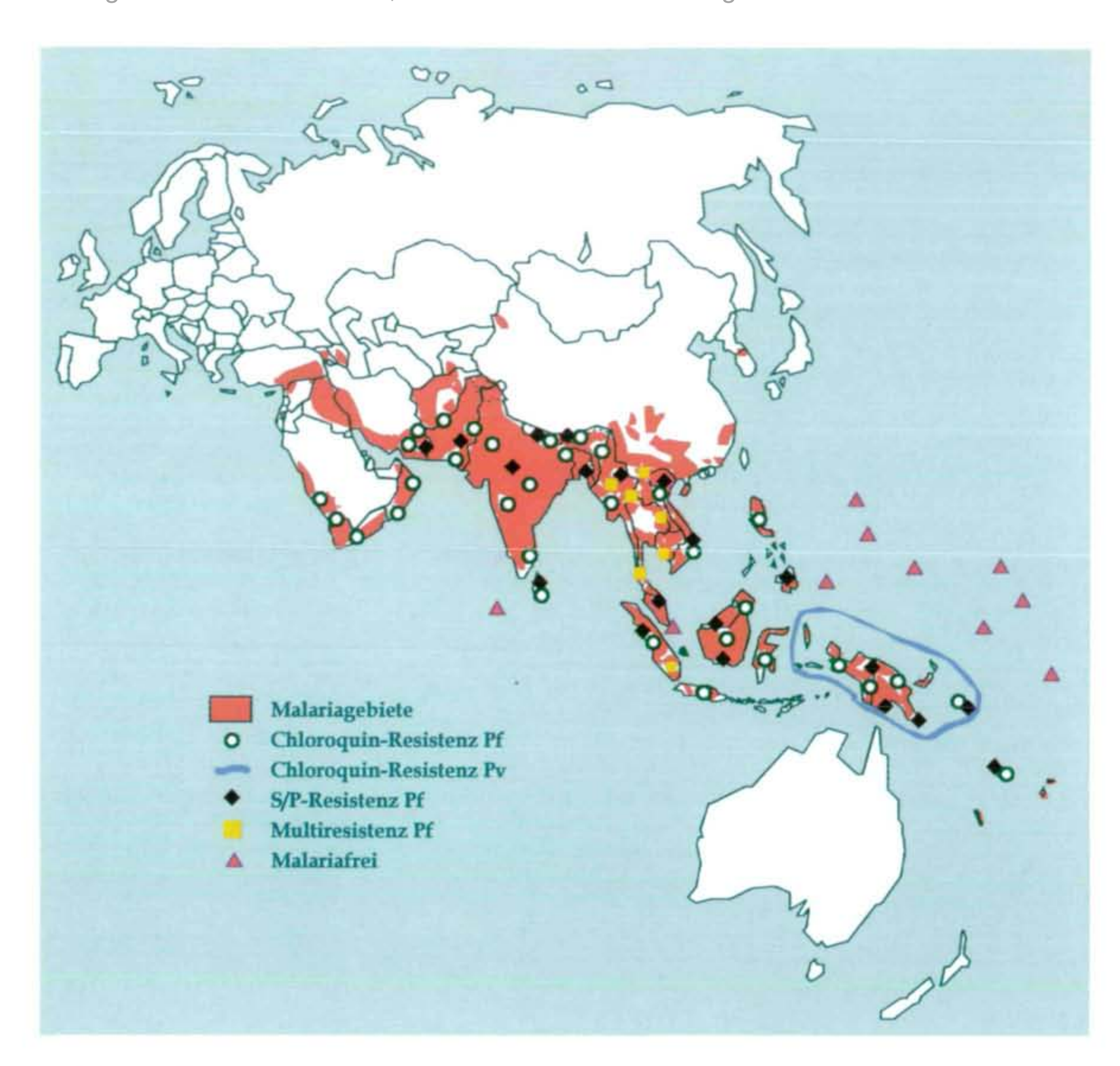


Abb. 5: Malariaverbreitung in Amerika und Sensibilitätsstatus von *Plasmodium falciparum* (modifiziert nach WHO 2001).

mit Mefloquin oder Atovaquon/Proguanil, mit Artemether/Lumefantrin bzw. Atovaquon/Proguanil als „standby". Diese Maßnahmen schützen auch gegen chloroquinresistentes *P. vivax* im subäquatorialen Raum zwischen Indischem Ozean und Pazifik. Allerdings ist bei Reisenden in diese Gebiete ausreichende Nachbeobachtung erforderlich, da sie nicht selten latente Infektionen mitbringen, welche auf die normale Behandlung mit Chloroquin nicht ausreichend ansprechen. Hier führt eine simultane Therapie mit Chloroquin und Primaquin gewöhnlich zum Erfolg.

9 Ausblick

Derzeit zehrt die Chemotherapie der Malaria im wesentlichen von den Früchten früherer Forschung und versucht vor allem durch Kombinationstherapie den zunehmenden Herausforderungen spezifischer Resistenz zu begegnen. Keines der derzeit verwendeten Medikamente ist jünger als zwanzig Jahre. Nur eine einzige neue Substanz, Tafenoquin (WR-238 605), ein 5-Phenoxyprimaquinabkömmling, steht momentan in der klinischen Prüfung (WERNSDORFER 2000). Obgleich Tafenoquin auch therapeutische Möglichkeiten eröffnen sollte, geht die Entwicklung eindeutig in die Richtung prophylaktischer Anwendung, wobei seine Wirksamkeit gegen prä-erythrozytäre Schizonten und Hypnozoiten zweifellos neue Perspektiven für eine universelle Prophylaxe eröffnet. Allerdings dürften G6PD-defiziente Personen von der Prophylaxe mit Tafenoquine ausgeschlossen bleiben.

Die Aussichten für die Entwicklung neuer Malariamittel sind schlecht, da mittlerweile auch traditionelle Zentren der nichtindustriellen Forschung ihre Programme durch Budgetkürzungen einschränken mussten. Der industrielle

pharmazeutische Sektor hat die Forschung auf dem Gebiet der Malariamittel wohl aus Gründen der Wirtschaftlichkeit weitgehend aufgegeben oder zumindest auf die Bedürfnisse der Reisemedizin beschränkt. Leider sind Unternehmen der mitteleuropäischen forschenden Pharmaindustrie hier mit zweifelhaftem Beispiel vorangegangen – kein ermutigendes Signal für menschliche Solidarität.

10 Zusammenfassung

Die Rinde des Perubaums, Cinchona, war das erste wirksame Malariamittel. Seine vier Hauptalkaloide wurden vor fast 2 Jahrhunderten isoliert und das anteilmäßig häufigste, Chinin, ist noch immer ein wichtiges Medikament in der Therapie der schweren und komplizierten Malaria. Aus Gründen einfacherer Anwendung und besserer Verträglichkeit haben synthetische Mittel das Chinin jedoch aus der Behandlung der unkomplizierten Malaria verdrängt. Die zweite Generation synthetischer Malariamittel, 4-Aminochinoline und Antifolate, stehen seit den späten 1940er Jahren in Verwendung. Sie waren die Blutschizontozide der Wahl bis zur Ausbreitung spezifischer Resistenz bei Plasmodium falciparum. In weiten Teilen der Welt mussten sie durch synthetische Medikamente der dritten Generation ersetzt werden, z.B. 4-Chinolinmethanole und andere Verbindungen. In Teilen Südostasiens ist Multiresistenz von P. falciparum bereits ein Problem geworden, welches den Einsatz von Kombinationstherapie mit Artemisininen erfordert. Resistenz von P. vivax gegen Chloroquin ist bisher auf Melanesien und benachbarte subäquatoriale Gebiete beschränkt geblieben und ist im Gegensatz zu resistentem P. falciparum noch nicht zu einem weltweiten Problem der Malariabekämpfung geworden.

Schlüsselwörter: Malaria, Arzneimittelresistenz, Chemotherapie, Chemoprophylaxe, *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*.

11 Literatur

ALIN M.H., BJÖRKMAN A. & W.H. WERNSDORFER (1999): Synergism of benflumetol and artemether in *Plasmodium faliparum*. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **61**: 439-445.

BRUCE-CHWATT L.J. (1988): History of malaria from prehistory to eradication. — In: WERNSDORFER W.H. & Sir I. MCGREGOR (Eds.): Malaria, Principles and Practice of Malariology. Churchill Livingstone, Edinburgh: 1-59.

BRUCE-CHWATT L.J., BLACK R.H., CANFIELD C.J., CLYDE D.F., PETERS W. & W.H. WERNSDORFER (1986): Chemotherapy of Malaria. — World Health Organization, Geneva: 1-261.

CHAWIRA A.N., WARHURST D.C. & W. PETERS (1986): Drug combination studies with qinghaosu (artemisinin) against sensitive and resistant strains of rodent malaria. — Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. **80**: 334-335.

CHINA COOPERATIVE RESEARCH GROUP ON QINGHAOSU AND ITS DERIVATIVES (1982a): Antimalarial efficacy and mode of action of Qinghaosu and its derivatives in eperimental models. — J. Trad. Chin. Med. **2**: 17-24.

CHINA COOPERATIVE RESEARCH GROUP ON QINGHAOSU AND ITS DERIVATIVES (1982b): Studies on the toxicity of Qinghaosu and its derivatives. — J. Trad. Chin. Med. **2**: 31-38.

GARNHAM P.C.C. (1988): Malaria parasites of man: life-cycles and morphology (excluding ultrastructure). — In: WERNSDORFER W.H. & Sir I. MCGREGOR (Eds.): Malaria, Principles and Practice of Malariology. Churchill Livingstone, Edinburgh: 61-96.

HARINASUTA T., MIGASEN S. & D. BOONAG (1962): Chloroquine resistance in Thailand. — UNESCO 1st Regional Symposion on the Scientific Knowledge of Tropical Parasites, 5-9 November 1962. University of Singapore: 143-153.

KNAUER A., WERNSDORFER G., REINTHALER F.F., KOLLARITSCH H. & W.H. WERNSDORFER (2002): Wirkungsvergleich der vier Cinchona-Hauptalkaloide bei *Plasmodium falciparum* in vitro. — Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin, Meran, 7.-10. Mai 2002. Abstract 59.

MABERTI S. (1960): Desarollo de resistencia a la pirimetamina. Presentacion de 15 casos estudiados en Trujillo, Venezuela. — Archivos Venezolanos de Medicina Tropical y Parasitologia Medica **3**: 239-259.

MADRAS CINCHONA COMMISSION (1870): Return East India (Cinchona Cultivation). — H. M. Stationery Office, London: 1-31.

MOORE D.V. & J.E LANIER (1961): Observations on two *Plasmodium falciparum* infections with abnormal response to chloroquine. — Am. J. Trop. Med. Hyg. **10**: 5-9.

PAYNE D. (1988): Did medicated salt hasten the spread of chloroquine resistance in *Plasmodium falciparum*? — Parasitology Today **4**: 112-115.

STAEDKE S.G., KAMYA M.R., DORSEY G., GASASIRA A., NDEEZI G., CHARLEBOIS E.D. & P.J. ROSENTHAL (2001): Amodiaquine, sulfadoxine/pyrimethmine, and combination therapy for treatment of uncomplicated falciparum malaria in Kampala, Uganda: a randomized trial. — Lancet **358**: 368-374.

SUEBSAENG L., WERNSDORFER W.H. & W. ROONEY (1986): Sensitivity to quinine and mefloquine of *Plasmodium falciparum* in Thailand. — Bull. WHO **64**: 759-765.

VAN VUGT M., WILAIRATANA P., GEMPERLI B., GATHMAN I., PHAIPUN L., BROCKMAN A., LUXEMBURGER C., WHITE N.J., NOSTEN F. & S. LOOAREESUWAN (1999): Efficacy of six doses of artemether-lumefantrine (benflumetol) in multidrug-resistant *Plasmodium falciparum* malaria. — A. J. Trop. Med. Hyg. **60**: 936-942.

WERNSDORFER W.H. (1994): Epidemiology of drug resistance in malaria. — Acta Tropica **56**: 143-156.

WERNSDORFER W.H. (1997): Antimalarial drugs. — In: CAROSI G. & F. CASTELLI (Eds.): Handbook of Malaria Infection in the Tropics. Quaderni di cooperazione sanitaria. Organizza-

zione per la Cooperazione Sanitaria Internazionale, Bologna: 151-198.

WERNSDORFER W.H. (2000): Tafenoqine. — Curr. Opin. Anti-infect. Investig. Drugs **2**: 88-98.

WERNSDORFER W.H. & D. PAYNE (1991): The dynamics of drug resistance in *Plasmodium falciparum*. — Pharmac. Ther. **50**: 95-121.

WERNSDORFER W.H. & P.I. TRIGG (1988): Recent progress of malaria research: Chemotherapy. — In: WERNSDORFER W.H. & Sir I. MCGREGOR (Eds.): Malaria, Principles and Practice of Malariology. Churchill Livingstone, Edinburgh: 1569-1674.

WERNSDORFER G. & W.H. WERNSDORFER (1991): Malariamittel aus Pflanzen. — Mitt. Österr. Ges. Tropenmed. Parasitol. **13**: 287-300.

WERNSDORFER W.H., CHONGSUPHAJAISIDDHI T. & N.P. SALAZAR (1994): A symposium on containment of mefloquine-resistant falciparum malaria in Southeast Asia with special reference to border malaria. — Southeast Asian J. Trop. Med. Public Health **25**: 11-18.

WHITBY M., WOOD G., VEENENDAAL J.R. & K.H. RIECKMANN (1989): Chloroquine-resistant *Plasmodium vivax*. — Lancet **2**: 1395.

WHITE N.J., VAN VUGT M. & F. EZZET (1999): Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of artemether-lumefantrine. — Clinical Pharmacokinetics **37**: 105-125.

WONGSRICHANALAI C., PICKARD A.L., WERNSDORFER W.H. & S.R. MESHNICK (2002): Epidemiology of drug-resistant malaria. — Lancet Infectious Diseases **2**: 209-218.

WHO (= WORLD HEALTH ORGANIZATION) (2000): Severe falcipa-rùm malaria. — Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg. **94** (Suppl.1): 1-90.

WHO (= WORLD HEALTH ORGANIZATION) (2001): The Use of Antimalarial Drugs. — WHO document WHO/CDS/ RBM/ 2001.33. World Health Organization, Geneva: 1-141.

XIAO S.H., BOOTH M. & M. TANNER (2000): The prophylactic effects of artemether against *Schistosoma japonicum* infections. — Parasitology Today **16**: 122-126.

Anschrift des Verfassers:

Univ.-Prof. Dr. Walther H. WERNSDORFER
Abteilung für Spezifische Prophylaxe und Tropenmedizin
Institut für Pathophysiologie der Universität Wien
Kinderspitalgasse 15
A-1095 Wien
Austria
E-mail: walther.h.wernsdorfer@univie.ac.at